

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 359 951 B1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag der Patentschrift: **26.01.94**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 35/78, A61K 31/35**

(21) Anmeldenummer: **89113933.9**

(22) Anmeldetag: **28.07.89**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

(54) Verwendung eines Ginkgo-Extraktes gegen Metastasen.

(30) Priorität: **21.09.88 DE 3832056**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**28.03.90 Patentblatt 90/13**

(45) Bekanntmachung des Hinweises auf die  
Patenterteilung:  
**26.01.94 Patentblatt 94/04**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**CH DE ES FR GB IT LI NL**

(56) Entgegenhaltungen:  
**EP-A- 0 303 277**  
**EP-A- 0 352 146**  
**US-A- 4 751 224**

**CHEM. PHARM. BULL, BAND 35, NR. 7, 1987,**  
**SEITEN 3016-3020; H. ITOKAWA ET AL. \*SEITE**  
**3016, ZUSAMMENFASSUNG; ABSCHNITT 1\***

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, BAND 13,**  
**NR. 233, (C-601) (3581), 29. MAI 1989; & JP-**  
**A-1 042 426 (DAICEL CHEM. IND. LTD)**  
**14-02-1989, ZUSAMMENFASSUNG**

(73) Patentinhaber: **Scholle, Helmut, Dr. med.**  
**Schnedeweg 10**  
**D-38126 Braunschweig(DE)**

(72) Erfinder: **Scholle, Helmut, Dr. med.**  
**Schnedeweg 10**  
**D-38126 Braunschweig(DE)**

(74) Vertreter: **Huber, Bernhard, Dipl.-Chem. et al**  
**Patentanwälte**  
**H. Weickmann, Dr. K. Fincke**  
**F.A. Weickmann, B. Huber**  
**Dr. H. Liska, Dr. J. Prechtel, Dr. B. Böhm**  
**Postfach 86 08**  
**20**  
**D-81635 München (DE)**

**EP 0 359 951 B1**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

CHEM.PHARM.BULL., BNAND 37, NR. 6, JUNI  
1989, SEITEN 1619-1621, PHARMAC. SOCIETY  
OF JAPAN; H. ITOKAWA ET AL \*SEITE 1619,  
SPALTE 1-SPALTE 2, ZEILE 3\*

JOURNAL DE PHARMACIE DE BELGIQUE,  
BAND 41, NR. 5, ERGÄNZ 4, SEPT.-OKT. 1986,  
SEITEN 30-39; BE; T. SEVENET, \*SEITE 37,  
SPALTE 1, ZEILEN 5-11\*

INT.J. IMMUNOPHARMAC. BAND 12, NR. 1,  
1990, SEITEN 57-65, INTERNAT. SOCIETY FOR  
IMMUNOPHARMAC. GB; D.FECCHIO ET AL  
\*ZUSAMMENFASSUNG\*

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung in s  
Trockenextraktes aus Ginkgo-Biloba-Blättern.

Unter dem Warenzeichen "Tebonin" bringt die  
Firma Dr. Willmar Schwabe ein Naturstoffpräparat  
als Injektions- und Infusionslösung auf den Markt,  
und zwar gegen zerebrale und periphere Mangel-  
durchblutung und Mangelernährung. Mit diesem  
Medikament werden bei Hirnleistungsschwäche die  
Symptome Schwindel, Ohrensausen und vor allem  
gefäßbedingte Kopfschmerzen und Sehstörungen  
gebessert. Bei gefäßbedingter Innenohrschwerhör-  
igkeit wirkt das Medikament auf das gestörte Hör-  
vermögen und das Sprachverständnis. Gesteigert  
werden sollen Merk- und Konzentrationsfähigkeit  
und das intellektuelle Leistungsvermögen. Gebes-  
sert werden Angstzustände, depressive Verstimm-  
ungen und neurologische Störungen.

Dieses vorbekannte Medikament wird u. a. in  
Form von Infusionsampullen verwendet, wobei eine  
Infusionsampulle zu 25 ml enthält: Extracta Ginkgo  
bilobae e folibus siccum purissimum pro injektionem  
87,5 mg standardisiert auf 21,0 mg Ginkgoflavon-  
glykoside.

Die Erfindung besteht in der Verwendung eines  
Trockenextraktes aus Ginkgo-Biloba-Blättern zur  
Behandlung metastatischer Krebserkrankungen.  
Außerdem besteht die vorliegende Erfindung in der  
Verwendung des Trockenextraktes aus Ginkgo-Bi-  
loba-Blättern als Infusion von 7, 17,5 oder 87,5 mg  
oder eines Vielfachen der Dosis des genannten  
Trockenextraktes, standardisiert auf 1,68, 4,2 und  
21,0 mg oder einer vielfachen Dosis von Ginkgofla-  
vonglykosiden im Extrakt.

Dabei ist es vorteilhaft, wenn das genannte  
Trockenextrakt als Vorabinfusion vor der Gabe zy-  
tostatischer Chemotherapeutika und und ggf. als  
Begleittherapie oral bzw. parenteral verabreicht  
wird.

Es hat sich gezeigt, daß Chemotherapeutika in  
Verbindung mit Ginkgoflavonglykosiden einen grö-  
ßeren krebswachstumshemmenden Effekt zeigen  
als die kombinierte Anwendung verschiedener Zy-  
tostatika allein. Die Dosierung der zytostatischen  
Chemotherapie, sowohl bei Mono- als auch bei  
kombinierter Chemotherapie, läßt sich somit unter  
Anwendung der Ginkgo-Extrakte reduzieren. Noch  
höhere Wirksamkeit bzw. Potenzierung des kreb-  
swachstumshemmenden Effektes läßt sich durch  
mehrfache Vorabinfusionen von Ginkgo-Extrakt bei  
gesplitterter kleiner Chemotherapeutika-Dosierung  
erzielen.

Daraus läßt sich das Ergebnis herleiten, won-  
ach Ginkgo-Extrakte einen potenzierenden Effekt  
in der krebswachstumshemmenden Wirkung ver-  
schiedener Zytostatikamittel hervorrufen.

Hauptproblem der Tumorthherapie mit Zytostati-  
ka ist die fehlende Selektivität für das Tumorgewe-  
be. Die maximal mögliche Dosierung wird daher  
unabhängig vom therapeutischen Effekt durch die  
schädigende Wirkung auf andere Organe - speziell  
das blutbildende Organ - limitiert.

Ginkgo biloba-Extrakt (GBE) ist ein Extrakt aus  
getrockneten Blättern des Ginkgo biloba-Baumes.  
Er enthält u.a. Terpene wie Ginkgolide, Biloba-  
lide, Flavonheteroside und Proanthocyanidine. GBE  
entfaltet eine Wirkung auf Hämodynamik, Rheolo-  
gie und energetische Zellstoffwechsel.

Ginkgo biloba-Extrakt besitzt die Eigenschaft,  
sogenannte freie Sauerstoffradikale einzufangen.  
Da die zellzerstörende Wirkung der Chemotherapie  
mit einer gesteigerten Produktion von freien Radi-  
kalen einhergeht, könnte die Eigenschaft, freie Ra-  
dikale einzufangen, speziell in den besser perfun-  
dierten Stromgebieten zumindest eine Verminde-  
rung von unerwünschten Wirkungen der Chemothe-  
rapie erklären.

Ginkgo biloba-Extrakt kann Wirkungen des  
plättchenaktivierenden Faktors (PAF) antagonisie-  
ren. PAF ist eine körpereigene Substanz, die in  
einer Vielzahl von physiologischen Vorgängen eine  
entscheidende Rolle zu spielen scheint. Neben der  
blutplättchenaktivierenden Funktion (daher der  
Name) spielt PAF eine entscheidende Rolle als  
Entzündungsmediator. Ein Einfluß von PAF auf das  
Immunsystem gilt als gesichert, ist aber noch nicht  
vollständig untersucht.

## Beispiel

GBE liegt z.B. zur parenteralen Applikation als  
Lyophilisat in Ampullen zu 50 mg Wirksubstanz vor.  
Mitgeliefert werden Ampullen mit jeweils 3 ml Lö-  
sungsmittel. Auch Fertiglösungen des Extraktes  
können in Anwendung gebracht werden (z.B. das  
vorstehend erwähnte "Tebonin").

Für eine Applikation beträgt die Tagesdosis  
200 mg GBE entsprechend 4 Ampullen oder ein  
Vielfaches hiervon. Dazu wird das Lyophilisat der 4  
Wirkstoffampullen in dem beiliegenden Lösungs-  
mittel aufgelöst (jede Wirkstoffampulle in jeweils 3  
ml Lösungsmittel) und in 250 ml isotonischer Koch-  
salzlösung über 30 Minuten intravenös infundiert.

Behandelt wurden Patienten mit Lungenmeta-  
stasen und Lebermetastasen, die bereits zwei zy-  
tostatische Behandlungszyklen nach tumorabhängi-  
ger Standardtherapie appliziert bekommen haben.  
Bei zum Beispiel Mamma-Carcinom-Patienten hat  
sich der additiv bzw. potenzierende Effekt zu ei-  
nem Epirubicin-Cyclophosphamid Schema be-  
währt; bei colorektalen Tumoren in Kombination  
von Ginkgo-biloba-Extrakt mit Leukoverin + Flu-  
ouracil.

Bei Kombinationen anderer Chemotherapieprotokolle ist der gleiche Effekt zu erwarten.

Vor dem dritten Behandlungszyklus muß der Befund durch Computertomographie (Lebermetastasen) oder Röntgen (Lungenmetastasen) gesichert werden. Zusätzlich erfolgt die Kontrolle des Blutbildes und der Laborparameter, die im Rahmen einer chemotherapeutischen Tumorbehandlung erforderlich sind und die Verlaufsbeurteilung der entsprechend zu behandelnden Tumorpatienten möglich macht.

Unmittelbar vor jeder parenteralen Gabe des Chemotherapeutikums im dritten Behandlungszyklus erhalten die Patienten eine intravenöse Infusion von 200 mg GBE.

Die Kontrolluntersuchung soll zu dem Zeitpunkt erfolgen, zu dem der größte therapeutische Effekt zu erwarten ist. Bei dieser Kontrolluntersuchung kommen dieselben Verfahren zur Anwendung wie bei der Untersuchung vor dem dritten Behandlungszyklus.

In Verbindung mit GBE erscheinen anthracycline und alkylierende Substanzen als zytostatische Chemotherapeutika besonders wirksam.

#### Patentansprüche

1. Verwendung eines Trockenextraktes aus Ginkgo-biloba-Blättern zur Herstellung eines Arzneimittels für eine therapeutische Anwendung bei metastatischen Krebserkrankungen in Kombination mit Chemotherapeutika.
2. Verwendung nach Anspruch 1 als Vorabinfusion vor der Gabe zytostatischer Chemotherapeutika.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 als Infusion von 7, 17,5 oder 87,5 mg oder eines Vielfachen der Dosis des genannten Trockenextraktes standardisiert auf 1,68, 4,2 und 21,0 mg oder einer vielfachen Dosis von Ginkgoflavonglykosiden im Extrakt.
4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 als intravenöse Infusion von Ginkgo biloba-Extrakt (GBE) als Lyophilisat aufgelöst in einem Lösungsmittel und vermischt mit isotonischer Kochsalzlösung.
5. Verwendung nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch eine Tagesdosis von 200 mg GBE, aufgelöst in 12 ml Lösungsmittel und vermischt mit 250 ml isotonischer Kochsalzlösung.

#### Claims

1. Use of a dry extract of Ginkgo biloba leaves for the preparation of a medicament for a therapeutic application in metastatic cancerous diseases in combination with chemotherapeutic agents.
2. Use according to Claim 1 as a preinfusion before the dose of cytostatic chemotherapeutic agents.
3. Use according to Claim 1 or 2 as an infusion of 7, 17.5 or 87.5 mg or a multiple of the dose of said dry extract standardised to 1.68, 4.2 or 21.0 mg or a multiple dose of Ginkgo flavone glycosides extract.
4. Use according to Claim 1 or 2 as an intravenous infusion of Ginkgo biloba extract (GBE) dissolved as lyophilisate in a solvent and mixed with isotonic sodium chloride solution.
5. Use according to Claim 4, characterised by a daily dose of 200 mg GBE, dissolved in 12 ml of solvent and mixed with 250 ml of isotonic sodium chloride solution.

#### Revendications

1. Utilisation d'un extrait sec de feuilles de ginkgo bilobé pour la préparation d'un médicament pour une utilisation thérapeutique dans les maladies cancéreuses métastatiques, en combinaison avec des agents chimiothérapeutiques.
2. Utilisation selon la revendication 1, sous forme de perfusion préalable avant l'administration des agents chimiothérapeutiques cytostatiques.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, sous forme de perfusion de 7, 17,5 ou 87,5 mg ou d'un multiple de la dose dudit extrait sec normalisé à 1,68, 4,2 ou 21,0 mg ou un multiple de la dose de flavonosides de ginkgo dans l'extrait.
4. Utilisation selon la revendication 1 ou 2 en perfusion intraveineuse d'extrait de ginkgo bilobé (EGB) sous forme d'un lyophilisat dissous dans un solvant et mélangé avec une solution isotonique de chlorure de sodium.
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée par une dose journalière de 200 mg d'EGB dissous dans 12 ml de solvant et mélangé avec 250 ml de solution isotonique de

chlorure de sodium.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

(19)



**Europäisches Patentamt**  
**European Patent Office**  
**Office européen des brevets**

(11)

Publication number: **0 359 951 B1**

(12)

## EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45)

Date of publication of patent specification: 1/26/94

(51)

Int. Cl.: A61K 35/78, A61K 31/35

(21)

Application number: 89113933.9

(22)

Date of filing: 7/28/89

The file contains technical specifications which were filed after the receipt of the application and which are not contained in this patent specification.

(54)

**Use of a Ginkgo Extract against Metastases**

(30)

Priority: 9/21/88 DE 3832056

(43)

Date of publication of application:  
3/28/90 Patent Bulletin 90/13

(45)

Announcement of notice of the patent grant:  
1/26/94 Patent Bulletin 94/04

(84)

Designated Contracting States:  
CH DE ES FR GB IT LI NL

(56)

Opposing documents:  
EP-A-0 303 277  
EP-A-0 352 146  
EP-A-0 751 224

CHEM. PHARM. BULL. VOL. 35, NO. 7,  
1987, PAGES 3016 - 3020; H. ITOKAWA  
ET AL. "PAGE 3016, ABSTRACT;  
SECTION 1"

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, VOL.  
13, NO. 233, (C-601) (3581), MAY 29,  
1989; & JP-A-1 042 426 (DAICEL CHEM.  
IND. LTD)  
14-02-1989, ABSTRACT

(73)

Patent Holder: Scholle, Helmut, Dr. med.  
Schnedeweg 10  
D-38126 Brunswick (DE)

(72)

Inventor: Scholle, Helmut, Dr. med.  
Schnedeweg 10  
D-38126 Brunswick (DE)

(74)

Representative: Huber, Bernhard, Dipl.-Chem. et al.  
Patentanwälte  
H. Weickmann, Dr. K. Fincke  
F. A. Weickmann, B. Huber  
Dr. H. Liska, Dr. J. Prechtel, Dr. B. Böhm  
Postfach 86 08  
20  
D-81635 Munich (DE)

Comment: Within nine months after the announcement of the notice of the grant of the European patent anyone can file opposition to the granted European patent. The opposition is to be filed in writing and justified. It is considered as filed if the opposition fee has been paid (Art. 99(1) European Patent Convention)

CHEM. PHARM. BULL. VOL. 37, NO. 6,  
JUNE 1989,  
PAGES 1619 - 1621; PHARMAC.  
SOCIETY OF JAPAN H. ITOKAWA ET  
AL. "PAGE 1619, COLUMN 1 -  
COLUMN 1, LINE 3"

JOURNAL DE PHARMACIE DE  
BELGIQUE, VOL. 41, NO. 5, ADDITION  
4, SEPT.-OCT. 1986, PAGES 30 - 39; BE:  
T. SEVENET, "PAGE 37, COLUMN 1,  
LINES 5 - 11"

INT. J. IMMUNOPHARMAC. VOL. 12,  
NO. 1, 1990, PAGES 57 - 65, INTERNAT.  
SOCIETY FOR IMMUNOPHARMAC.  
GB; D. FECCHIO ET AL. "ABSTRACT"

---

## Descripti n

### Column 1

The invention relates to the use of a dry extract from ginkgo biloba leaves.

Under the tradename "Tebonin" the Dr. Willmar Schwabe is bringing a natural substance preparation to the market as an injection and infusion solution and in fact against cerebral and peripheral blood flow insufficiency and nutritive insufficiency. With this medicament in the case of post-traumatic syndrome, the symptoms of dizziness, ringing in the ears, and above all vascular-related headaches and disturbances of vision are improved. In the case of vascular-related inner ear hardness of hearing the medicament acts on the impaired hearing capability and the understanding of speech. Awareness and concentration are supposed to be increased as well as intellectual capability. States of anxiety, depressive moods, and neurological disturbances are improved.

The prior medicament has been used, i. a., in the form of infusion ampules, where one infusion ampule contains 25 ml of Extracta ginkgo bilobae e folibus siccum purissimum per injection 87.5 mg standardized to 21.0 mg ginkgoflavonglycosides.

The invention consists of the use of a dry extract from ginkgo biloba leaves for the treatment of metastatic cancerous diseases. Furthermore, the present invention consists of the use of the dry extract from ginkgo biloba leaves for infusion of 7, 17.5, or 87.5 mg or a multiple of the dose of said dry extract standardized to 1.68, 4.2, and 21.0 mg, or a multiple dose of ginkgoflavonglycosides in extract.

In so doing, it is advantageous if said dry extract is administered as a preinfusion before the dose of cytostatic chemotherapeutic agents and, in some cases, as accompanying therapy orally or parenterally.

It has been shown that chemotherapeutic agents in connection with ginkgoflavonglycosides show a greater cancer growth-inhibiting effect than the combined application of various cytostatic agents alone. The dosage of the cytostatic chemotherapy in monochemotherapy as well as in combined chemotherapy can thus be reduced with the use of C extracts. Still greater effectiveness or potentiation of the cancer growth-inhibiting effect can be achieved by multiple preinfusions of ginkgo extract with fractional low dosage of chemotherapeutic agents.

Moreover, the result can be derived according to which ginkgo extracts cause a potentiating effect in the cancer growth-inhibiting effect of various cytostatic agents.

The main problem in tumor therapy with cytostatic agents is the lack of selectivity for the tumor tissue. The maximum possible dosage is thus limited independently of the therapeutic effect due to the damaging effect on other organs – especially the blood-forming organ.

Ginkgo biloba extract (GBE) is an extract from dried leaves of the Ginkgo biloba tree. It contains, i. a., terpenes such as ginkgolides, bilobalides, flavonheterosides, and proanthocyanidine. GBE develops an effect on hemodynamics, rheology, and energetic cell metabolism.

Ginkgo biloba has the property of trapping so-called oxygen free radicals. Since the cell-destroying effect of the chemotherapy is accompanied by an increased production of free radicals, the property of trapping free radicals, especially in the better perfused areas of the stream, could explain at least a reduction of undesired effects of the chemotherapy.

Ginkgo biloba extract can antagonize effects of the platelet-activating factor (PAF). PAF is the body's own substance which seems to play a decisive role in a variety of physiological processes. Along with its blood platelet-activating function (thus the name), PAF plays a decisive role as irritation mediator. An influence of PAF on the immune system is considered as certain but still not completely investigated.

### Example

GBE is available, for example, for parenteral application as lyophilisate in ampules of 50 mg active substance. Shipped with it are ampules each with 3 ml solvent. Also packaged solutions of the extract can be used (for example, the aforementioned "Tebonin").

For an application the daily dose is 200 mg GBE corresponding to 4 ampules or a multiple thereof. For this, the lyophilisate of the 4 active ingredient ampules is dissolved in the accompanying solvent (each active ingredient ampule in 3 ml solvent) and infused intravenously in 250 ml isotonic sodium chloride solution over 30 minutes.

Patients with lung metastases and liver metastases were treated who have already received two cytostatic treatment cycles applied according to standard tumor-dependent therapy. In the case of, for example, mammary carcinoma patients, the additive or potentiating effect has proven itself for an Epirubicin cyclophosphamide scheme, in the case of colorectal tumors in combination of ginkgo biloba extract with Leucovorin and Fluorouracil.

In combinations of other chemotherapy protocols the same effect is to be expected.

Before the third treatment cycle the finding must be assured by computer tomography (liver metastases) or X-ray (lung metastases). In addition, the control of the blood profile and the laboratory parameters which are required in the framework of a chemotherapeutic tumor treatment is done and makes



possible the evaluation of the course of the tumor patients to be treated accordingly.

Directly before each parenteral dose of the chemotherapeutic agent in the third treatment cycle the patients received an intravenous infusion of 200 mg of GBE.

The control investigation should be done at the point in time at which the greatest therapeutic effect is to be expected. In this control investigation the same processes come into use as in the investigation before the third treatment cycle.

In connection with GBE, anthracycline and alkylating substances appear particularly effective as cytostatic chemotherapeutic agents.

#### **Claims**

[see the English translation of German claims in the original document]